

**PLATE-FORMES, NOTAMMENT PROTHESES, AVEC REVETEMENTS
BIOLOGIQUEMENT ACTIFS**

5 L'invention a pour objet l'utilisation de composés biologiquement actifs pour le revêtement de plate-formes, notamment de prothèses. Elle vise en particulier le revêtement des stents comportant un revêtement biologiquement actif.

10 On sait que le traitement des sténoses des artères coronaires a été révolutionné par l'angioplastie coronaire, qui consiste à ouvrir la sténose avec un ballonnet. Cette technique a été perfectionnée par le déploiement d'une endoprothèse artérielle en métal, appelée « stent », afin d'éviter la cicatrisation rétractile de l'artère entraînant la resténose, c-à-d la réapparition de la sténose. Cependant, dans un bon nombre de cas, variant de 20 à 40% selon le type de lésion, on a constaté que la mise en place d'un stent dans une artère entraîne une resténose liée à une hyperplasie néo-intimale, 15 qui résulte à la fois d'un excès de tissu cicatriciel et d'une réaction au corps étranger. Pour surmonter ces problèmes, on a proposé de recouvrir les stents de substances médicamenteuses capables de lutter contre les resténoses.

20 Parmi les stratégies proposées, celle consistant à utiliser des molécules à effet cytotoxiques ou cytostatiques a suscité un grand intérêt. En effet, sur les 6 premiers mois de la mise en place de stents avec revêtement de composés cytotoxiques ou cytostatiques, aucune resténose n'a été observée.

25 Toutefois, ces molécules présentent l'inconvénient d'inhiber également la phase cicatricielle, ce qui entraîne un risque de thrombose tardive sur un corps métallique nu, ainsi que la création d'un espace entre le stent et la paroi artérielle par dilatation de cette paroi (désigné ci-après par remodelage positif).

30 Sur des modèles animaux, on a également observé un phénomène tardif de resténose.

Il s'avère donc que si l'utilisation des stents en tant que plate-formes pharmacologiques permettant de délivrer un médicament, constitue une approche d'intérêt, les familles thérapeutiques proposées à ce jour ne sont pas satisfaisantes.

- 5 Les inventeurs ont constaté qu'en suivant une autre approche médicamenteuse, reposant sur la mise à profit de composés multifonctionnels, il était possible d'exercer un effet de régulation sur la matrice extracellulaire, et d'inhiber le tissu cicatriciel responsable de l'hyperplasie, empêchant ainsi la resténose intra-stent. Ce résultat s'est avéré généralisable au revêtement d'autres prothèses dans d'autres indications
- 10 médicales, et de manière générale à toute plate-forme biologique.

L'invention repose donc sur une stratégie à effets multiples visant la prolifération et de la migration cellulaire, le métabolisme de la matrice extracellulaire et le contrôle de l'inflammation.

- 15 L'invention a donc pour but d'utiliser de nouveaux composés dans l'élaboration de revêtements de plate-formes, notamment de prothèses.

- Elle vise également, en tant que nouveaux produits, ces plate-formes et prothèses,
- 20 notamment les stents portant de tels revêtements.

- L'utilisation selon l'invention est caractérisée par la mise en œuvre de composés multifonctionnels pour élaborer un revêtement pharmacologiquement actif sur une plate-forme/prothèse.

- 25 De manière inattendue, de tels revêtements permettent, dans une situation de traumatisme mécanique des tissus provoquant une réaction inflammatoire, de prévenir la resténose artérielle.

- 30 Contrairement aux stratégies de l'art antérieur évoquées ci-dessus, de tels régulateurs n'interviennent pas sur le cycle cellulaire et n'entraînent donc pas

d'action délétère sur l'endothélium pouvant résulter dans l'apparition de thromboses tardives, un remodelage positif ou une resténose tardive.

Il est ainsi possible de maintenir une paroi saine et non altérée par la perte ou l'endommagement de cellules, ce qui permet aussi de prévenir les phénomènes de thromboses.

De manière préférée, on utilise la décorine et/ou un fragment peptidique de la décorine; ou les dérivés de décorine et/ou de fragment de décorine, possédant les propriétés de ces composés, mais chimiquement modifiés pour leur conférer des propriétés avantageuses pour une application donnée.

La décorine humaine est une protéine de 359 acides aminés avec une chaîne de glycosaminoglycans, de PM de 100 à 120 kDa. Elle correspond à la séquence suivante:

mktiillll aqvswagpfq qrglfdmle deasgigpev pddrdfepsl gpvcpfrcqc
hlrvvqcsdl gldkvpkdlp pdttlldlqn nkiteikdgd fknlnlhal ilvnnkiskv
spgaftplvk lerlylsknq lkelpkmpk tlqelrahen eitkvrkvtf nglnqmivie
lgtmplkssg iengafqgm klsyiriadt nitsipqglp psitelhldg nkisrvdaas
lkglnnlakl glsfnsisav dngslantph lrelhldnnk ltrvpgglae hkyiqvvylh
nnnisvvgss dfcppghntk kasysgvsf snpvqyweiq pstfrcvyvr saiqlgnyk

La décorine utilisée selon l'invention correspond avantageusement aux domaines suivants :

- Domaine I : Signal peptide + propeptide,
- Domaine II : Résidus de la cystéine + site d'attachement des glycosaminoglycans (GAGs)
- Domaine III : Répétitions riches en leucine (LRR), cœur protéique (38-43 kDa),
- Domaine IV : Résidus de la cystéine avec boucle.

Le fragment actif protéique proposé alternativement est défini comme suit : fragment de décorine bioactive entre l'acide aminé en positions (115) et (260), 15-20 kDa,

- 5 La présence de ces composés sur une plate-forme permet de mettre à profit leurs propriétés multifonctionnelles. Il est ainsi possible d'agir sur la prolifération cellulaire (en inhibant l'action du PDGF et de l'EGF, en se fixant sur le récepteur de l'EGF), sur la migration cellulaire (en inhibant la migration par action sur la fibronectine et la trombospondine, et en inhibant la dégradation de la matrice
- 10 extracellulaire), sur l'inflammation (en réduisant l'infiltration des macrophages ; en inhibant l'action inflammatoire de l'interleukine 1 et la réaction inflammatoire au traumatisme de l'angioplastie sur les cellules musculaires lisses par maintien de leur phénotype contractile (non sécrétoire de matrice extracellulaire et de cytokines pro-inflammatoires)), et en agissant contre la fibrose (par inhibition de l'accumulation de
- 15 la matrice extracellulaire, notamment par l'intermédiaire de son action sur l'interleukine 1, le TGF β -1 et le PDGF BB).

Selon un autre aspect, l'invention vise également, en tant que nouveaux produits, les plate-formes et prothèses caractérisées en ce qu'elles comportent un revêtement

20 comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un composé tel que défini ci-dessus.

Par « quantité thérapeutiquement efficace », on entend une quantité qui permet d'obtenir les effets rapportés ci-dessus, en particulier de réguler, notamment

25 d'inhiber le surplus de matrice extracellulaire produit en réaction au traumatisme de la plate-forme ou prothèse mise en place. Des quantités de l'ordre de 10 à 100 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ se sont révélées appropriées.

Des plate-formes et prothèses préférées comprennent plus particulièrement une

30 quantité thérapeutiquement efficace de décorine et/ou d'un fragment peptidique de la décorine, et/ou d'un dérivé de décorine ou de fragment de décorine.

Ces composés sont fixées directement à la plate-forme ou prothèse, ou par l'intermédiaire d'un revêtement biostable ou biodégradable comme un polymère d'acide lactique. La liaison des composés peut être réversible ou irréversible. Les plate-formes ou prothèses peuvent être biodégradables, par exemple en polymère d'acide lactique. Elles peuvent être aussi en manganèse. La libération peut soit ne pas avoir lieu, soit avoir lieu avec une vitesse qui dépend du revêtement, de la liaison utilisée, de la plate-forme (dégradable ou non).

- 10 Les prothèses plus spécialement visées correspondent à des dispositifs implantables ou des prothèses endoluminales, notamment des prothèses endovasculaires, urologiques, respiratoires ou digestives.

15 L'effet anti-fibrosant de la décorine et d'un fragment de décorine est avantageusement mis à profit également sur des prothèses hors de l'application artérielle, notamment dans des applications urologique, digestive, broncho-pulmonaire.

20 Dans ces applications, les composés utilisés sont fixés sur une plate-forme, par exemple métallique, ou biorésorbable. Cette fixation peut être transitoire ou définitive. Le composé agit alors dans la proximité de la plate-forme, cette zone étant à l'origine du déclenchement de l'inflammation la plus importante et donc de la prolifération et de la migration cellulaire, et de l'accumulation de matrice extracellulaire.

25 D'autres caractéristiques et avantages de l'invention sont donnés dans les exemples qui suivent.

Réalisation de stents avec revêtement bioactif de décorine et application artérielle

En opérant selon les techniques classiques, on applique sur un stent métallique par exemple en acier 316L un revêtement biostable ou biodégradable à base de polymères, par exemple un polymère d'acide lactique, comportant une quantité pharmacologiquement active de décorine, permettant la libération de principe actif sur 30 jours.

In vivo, la décorine inhibe localement la resténose au niveau de l'artère iliaque de lapin. Après 2 mois d'observations, on n'a observé aucun phénomène de resténose.

10 En variante, la décorine est fixée directement au stent sans revêtement.

REVENDICATIONS

- 5 1. Utilisation de régulateurs, notamment d'inhibiteurs de la synthèse de la matrice extracellulaire, de la prolifération et de la migration cellulaire, de l'inflammation, pour élaborer un revêtement pharmacologiquement actif sur une plate-forme biologique, notamment une prothèse.
- 10 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que lesdits régulateurs sont choisis parmi la décorine et/ou un fragment peptidique de la décorine, ou un dérivé chimiquement modifié de décorine et/ou d'un fragment de décorine.
- 15 3. Plate-formes ou prothèses, caractérisées en ce qu'elles comportent un revêtement comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un régulateur de la synthèse de la matrice extracellulaire.
- 20 4. Plate-formes ou prothèses selon la revendication 3, caractérisées en ce qu'elles comportent une quantité thérapeutiquement efficace de la décorine et/ou un fragment peptidique de la décorine, ou un dérivé chimiquement modifié de décorine et/ou d'un fragment de décorine.
- 25 5. Plate-formes ou prothèses selon la revendication 3 ou 4, caractérisées en ce qu'il s'agit de dispositifs implantables ou de prothèses endoluminales, notamment de prothèses endovasculaires, urologiques, respiratoires, ou digestives.

SEQUENCE LISTING

<110> Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
(INSERM)
UNIVERSITE PARIS 5

<120> "PLATE-FORMES, NOTAMMENT PROTHESES, AVEC REVETEMENTS
BIOLOGIQUEMENT ACTIFS"

<130> CP/BB 61017-2067

<150> FR 03 07 395

<151> 2003-06-19

<160> 1

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 359

<212> PRT

<213> Human

<400> 1

Met Lys Ala Thr Ile Ile Leu Leu Leu Leu Ala Gln Val Ser Trp Ala
1 5 10 15

Gly Pro Phe Gln Gln Arg Gly Leu Phe Asp Phe Met Leu Glu Asp Glu
20 25 30

Ala Ser Gly Ile Gly Pro Glu Val Pro Asp Asp Arg Asp Phe Glu Pro
35 40 45

Ser Leu Gly Pro Val Cys Pro Phe Arg Cys Gln Cys His Leu Arg Val
50 55 60

Val Gln Cys Ser Asp Leu Gly Leu Asp Lys Val Pro Lys Asp Leu Pro
65 70 75 80

Pro Asp Thr Thr Leu Leu Asp Leu Gln Asn Asn Lys Ile Thr Glu Ile
85 90 95

Lys Asp Gly Asp Phe Lys Asn Leu Lys Asn Leu His Ala Leu Ile Leu
100 105 110

Val Asn Asn Lys Ile Ser Lys Val Ser Pro Gly Ala Phe Thr Pro Leu
115 120 125

Val Lys Leu Glu Arg Leu Tyr Leu Ser Lys Asn Gln Leu Lys Glu Leu
130 135 140

Pro Glu Lys Met Pro Lys Thr Leu Gln Glu Leu Arg Ala His Glu Asn
145 150 155 160

Glu Ile Thr Lys Val Arg Lys Val Thr Phe Asn Gly Leu Asn Gln Met
 165 170 175
 Ile Val Ile Glu Leu Gly Thr Asn Pro Leu Lys Ser Ser Gly Ile Glu
 180 185 190
 Asn Gly Ala Phe Gln Gly Met Lys Lys Leu Ser Tyr Ile Arg Ile Ala
 195 200 205
 Asp Thr Asn Ile Thr Ser Ile Pro Gln Gly Leu Pro Pro Ser Leu Thr
 210 215 220
 Glu Leu His Leu Asp Gly Asn Lys Ile Ser Arg Val Asp Ala Ala Ser
 225 230 235 240
 Leu Lys Gly Leu Asn Asn Leu Ala Lys Leu Gly Leu Ser Phe Asn Ser
 245 250 255
 Ile Ser Ala Val Asp Asn Gly Ser Leu Ala Asn Thr Pro His Leu Arg
 260 265 270
 Glu Leu His Leu Asp Asn Asn Lys Leu Thr Arg Val Pro Gly Gly Leu
 275 280 285
 Ala Glu His Lys Tyr Ile Gln Val Val Tyr Leu His Asn Asn Asn Ile
 290 295 300
 Ser Val Val Gly Ser Ser Asp Phe Cys Pro Pro Gly His Asn Thr Lys
 305 310 315 320
 Lys Ala Ser Tyr Ser Gly Val Ser Leu Phe Ser Asn Pro Val Gln Tyr
 325 330 335
 Trp Glu Ile Gln Pro Ser Thr Phe Arg Cys Val Tyr Val Arg Ser Ala
 340 345 350
 Ile Gln Leu Gly Asn Tyr Lys
 355

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/001528

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61L31/16 A61L31/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61L A61K A61F A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, COMPENDEX, INSPEC, CHEM ABS Data, PASCAL, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 650 389 A (KRUMDIECK RICHARD ET AL) 22 July 1997 (1997-07-22) column 2, line 20 - line 25; claims 14,15,17 column 4, line 6 - line 25	1-5
X	WO 00/40278 A (ANGIOTECH PHARM INC ; UNIV BRITISH COLUMBIA (CA); JACKSON JOHN K (CA);) 13 July 2000 (2000-07-13) page 8, line 9 - line 10; examples 1,12 page 8, line 26 - line 27	1,3,5
X	US 6 579 978 B1 (CALLEGARO LANFRANCO ET AL) 17 June 2003 (2003-06-17) abstract; claims 1,4,15; example 8	1,3,5
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 January 2005

Date of mailing of the international search report

15/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Laffargue-Haak, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/001528

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/43789 A (GENZYME CORP) 21 June 2001 (2001-06-21) claims 1,24; examples 1-5 -----	1,3,5
A	FISCHER JENS W ET AL: "Local expression of bovine decorin by cell-mediated gene transfer reduces neointimal formation after balloon injury in rats" CIRCULATION RESEARCH, vol. 86, no. 6, 31 March 2000 (2000-03-31), pages 676-683, XP002315415 ISSN: 0009-7330 figures 1,3-5 abstract page 682, column 2, last paragraph -----	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/001528

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5650389	A	22-07-1997	AU 6274694 A EP 0688225 A1 WO 9420123 A1	26-09-1994 27-12-1995 15-09-1994
WO 0040278	A	13-07-2000	AT 236674 T AU 760901 B2 AU 1852400 A BR 9916636 A CA 2355873 A1 WO 0040278 A1 CN 1332645 T DE 69906797 D1 DE 69906797 T2 DK 1140243 T3 EP 1316323 A1 EP 1140243 A1 ES 2191480 T3 HK 1041453 A1 JP 2002534165 T NO 20013278 A NZ 512307 A PT 1140243 T US 2002065546 A1	15-04-2003 22-05-2003 24-07-2000 18-09-2001 13-07-2000 13-07-2000 23-01-2002 15-05-2003 12-02-2004 04-08-2003 04-06-2003 10-10-2001 01-09-2003 15-08-2003 15-10-2002 28-08-2001 31-10-2003 29-08-2003 30-05-2002
US 6579978	B1	17-06-2003	IT PD970064 A1 IT PD980022 A1 AT 229038 T AU 738788 B2 AU 7429198 A CA 2285542 A1 DE 69809892 D1 DE 69809892 T2 DK 971961 T3 EP 0971961 A1 HK 1025105 A1 JP 2001522385 T WO 9845335 A1 ES 2189166 T3 US 2002037874 A1	05-10-1998 10-08-1999 15-12-2002 27-09-2001 30-10-1998 15-10-1998 16-01-2003 28-08-2003 24-03-2003 19-01-2000 21-03-2003 13-11-2001 15-10-1998 01-07-2003 28-03-2002
WO 0143789	A	21-06-2001	AT 283715 T AU 2264801 A CA 2393354 A1 DE 60016455 D1 EP 1237588 A1 JP 2003516816 T WO 0143789 A1 US 2003100955 A1	15-12-2004 25-06-2001 21-06-2001 05-01-2005 11-09-2002 20-05-2003 21-06-2001 29-05-2003

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Recherche Internationale No
PCT/FR2004/001528

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61L31/16 A61L31/10

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61L A61K A61F A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, COMPENDEX, INSPEC, CHEM ABS Data, PASCAL, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 650 389 A (KRUMDIECK RICHARD ET AL) 22 juillet 1997 (1997-07-22) colonne 2, ligne 20 - ligne 25; revendications 14,15,17 colonne 4, ligne 6 - ligne 25	1-5
X	WO 00/40278 A (ANGIOTECH PHARM INC ; UNIV BRITISH COLUMBIA (CA); JACKSON JOHN K (CA);) 13 juillet 2000 (2000-07-13) page 8, ligne 9 - ligne 10; exemples 1,12 page 8, ligne 26 - ligne 27	1,3,5
X	US 6 579 978 B1 (CALLEGARO LANFRANCO ET AL) 17 juin 2003 (2003-06-17) abrégé; revendications 1,4,15; exemple 8	1,3,5
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 janvier 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/02/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Laffargue-Haak, T

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Recherche Internationale No

PCT/FR2004/001528

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>WO 01/43789 A (GENZYME CORP) 21 juin 2001 (2001-06-21) revendications 1,24; exemples 1-5</p>	1,3,5
A	<p>FISCHER JENS W ET AL: "Local expression of bovine decorin by cell-mediated gene transfer reduces neointimal formation after balloon injury in rats" CIRCULATION RESEARCH, vol. 86, no. 6, 31 mars 2000 (2000-03-31), pages 676-683, XP002315415 ISSN: 0009-7330 figures 1,3-5 abrégé page 682, colonne 2, dernier alinéa</p>	1-5

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Recherche Internationale No

PCT/FR2004/001528

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5650389	A	22-07-1997	AU 6274694 A EP 0688225 A1 WO 9420123 A1	26-09-1994 27-12-1995 15-09-1994
WO 0040278	A	13-07-2000	AT 236674 T AU 760901 B2 AU 1852400 A BR 9916636 A CA 2355873 A1 WO 0040278 A1 CN 1332645 T DE 69906797 D1 DE 69906797 T2 DK 1140243 T3 EP 1316323 A1 EP 1140243 A1 ES 2191480 T3 HK 1041453 A1 JP 2002534165 T NO 20013278 A NZ 512307 A PT 1140243 T US 2002065546 A1	15-04-2003 22-05-2003 24-07-2000 18-09-2001 13-07-2000 13-07-2000 23-01-2002 15-05-2003 12-02-2004 04-08-2003 04-06-2003 10-10-2001 01-09-2003 15-08-2003 15-10-2002 28-08-2001 31-10-2003 29-08-2003 30-05-2002
US 6579978	B1	17-06-2003	IT PD970064 A1 IT PD980022 A1 AT 229038 T AU 738788 B2 AU 7429198 A CA 2285542 A1 DE 69809892 D1 DE 69809892 T2 DK 971961 T3 EP 0971961 A1 HK 1025105 A1 JP 2001522385 T WO 9845335 A1 ES 2189166 T3 US 2002037874 A1	05-10-1998 10-08-1999 15-12-2002 27-09-2001 30-10-1998 15-10-1998 16-01-2003 28-08-2003 24-03-2003 19-01-2000 21-03-2003 13-11-2001 15-10-1998 01-07-2003 28-03-2002
WO 0143789	A	21-06-2001	AT 283715 T AU 2264801 A CA 2393354 A1 DE 60016455 D1 EP 1237588 A1 JP 2003516816 T WO 0143789 A1 US 2003100955 A1	15-12-2004 25-06-2001 21-06-2001 05-01-2005 11-09-2002 20-05-2003 21-06-2001 29-05-2003